·综述与专论·

药物相关的快速眼动睡眠行为障碍研究新进展

王怡，程金湘，赵显超，任佳封，张丽萍，董孟龙，林志烽，宿长军*

710038 陕西省西安市，空军军医大学第二附属医院神经内科
*通信作者：宿长军，主任医师/博士生导师；E-mail：changjunsu@163.com

【摘要】 快速眼动睡眠行为障碍（RBD）是一种异态睡眠，主要表现为REM期出现肌张力失迟缓和梦境演绎行为，常对患者及其床伴的生活质量造成严重影响。根据是否存在明确的RBD诱发因素，可将其分为特发性RBD和继发性RBD，后者常与发作性睡病、自身免疫性和炎性疾病及药物使用有关。近年来已经陆续有病例报道抗抑郁药、抗精神病药及少数其他药物可诱发或加重药物相关的RBD。因此本文主要对药物相关的RBD进行系统回顾，并总结其病理机制及治疗方法。

【关键词】 REM睡眠行为障碍；药物；快速眼球运动睡眠；综述
【中图分类号】 R 749.79 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0347

Research Progress on Drug-related Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

*WANG Yi，CHENG Jinxiang，ZHAO Xianchao，REN Jiafeng，ZHANG Liping，DONG Menglong，LIN Zhifeng，SU Changjun**
Department of Neurology，the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University，Xi'an 710038，China
**Corresponding author：SU Changjun，Chief physician/Doctoral supervisor；E-mail：changjunsu@163.com*

【Abstract】 Rapid eye movement sleep behavior disorder（RBD） is a parasomnia characterized by the loss of muscle atonia and the enactment of dreams during REM sleep，which can significantly impact the quality of life for both patients and their bed partners. RBD can be classified into two types based on the presence or absence of clear precipitating factors：idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder（iRBD） and secondary rapid eye movement sleep behavior disorder（sRBD）. sRBD is often associated with conditions such as narcolepsy，autoimmune and inflammatory diseases，and medication use. In recent years，there have been reports of drug-related RBD，particularly associated with antidepressants，antipsychotics，and other medications. This article provides a systematic review of drug-related RBD，summarizing its pathological mechanisms and treatment approaches.

【Key words】 REM sleep behavior disorder；Drug；REM sleep；Review

快速眼动睡眠行为障碍（rapid eye movement sleep behavior disorder，RBD）定义为在REM睡眠期出现肌张力失迟缓（REM sleep without atonia，RSWA）和梦境演绎行为（dream enactment behavior，DEB），主要表现为不愉快的梦境以及伴有与梦境相关的暴力行为，如击打、跳床、大喊大叫等，这些行为不仅严重干扰了患者及其床伴的睡眠质量，更甚者还可能因暴力动作导致自伤或伤及床伴，RBD病例中有高达48%~77%的患者或床伴因这些行为而遭受伤害[1]。根据有无诱发RBD的明确病因，目前可将其分为特发性RBD（idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder，iRBD）和继发性RBD（secondary rapid eye movement sleep behavior disorder，sRBD），前者常作为α-突触核蛋白病等神经退行性疾病的临床前期出现，研究证实70%~80%的iRBD会在发病15年内转化为神经退行性疾病[2]；后者常与发作性睡病、自身免疫性和炎性疾病以及药物使用等因素有关。尤其在药物使用中，由于生物-心理-社会-环境的影响，越来越多的人受到焦虑和抑郁

基金项目：国家重点研发计划"常见多发病防治研究"专项（2021YFC2501400，2021YFC2501405）
引用本文：王怡，程金湘，赵显超，等. 药物相关的快速眼动睡眠行为障碍研究新进展[J]. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0347.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
WANG Y，CHENG J X，ZHAO X C，et al. Research progress on drug-related rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

等精神问题的困扰。最新的流行病学调查显示我国成年人抑郁障碍的患病率高达 6.8%[3]，因此抗抑郁药在临床的应用越来越普遍，但近年来陆续有病例报道患者服用抗抑郁药后出现 RBD，除此之外，部分抗精神病药及其他药物也被报道有相同的不良反应，但目前仍不清楚这种药物相关的 RBD 的病理机制。并且由于 RBD 本身发病率较低，使用 REM 睡眠行为异常筛查量表估计的全球患病率为 3%~10%[1]，经整夜多导睡眠图监测（polysomnography，PSG）证实的患病率仅为 1%[4]，药物相关的 RBD 更为少见，因此临床医生常难以将这一症状与药物联系起来，这就造成大部分患者被误诊或漏诊，从而错过最佳的治疗时机。

基于上述问题，笔者对中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed 和 Web of Science 数据库进行检索，检索时间自建库至 2024 年 3 月。以“药物”“抗抑郁药”“抗精神病药”“快速眼动睡眠行为障碍”为中文检索词检索中文数据库，以“drug”“antidepressant drugs”“antipsychotic drugs”“rapid eye movement sleep behavior disorder”为英文关键词检索英文数据库。纳入标准：药物相关的 RBD 的文献。排除标准：与本文主题无关、可信度低且无法获得全文的文献。

1 iRBD 的发病机制

1975 年，MCCARLEY 等[5]提出 REM 睡眠的相互作用模型，该模型认为 REM 睡眠的启动和终止受到 REM-on 和 REM-off 两个系统的脑干神经元相互调节。REM-on 系统由外背侧被盖核（laterodorsal tegmental nucleus，LDT）和脑桥被盖核（PEDUNCULOPONTINE tegmental nucleus，PPT）中的胆碱能神经元、脑桥网状结构（pontine reticular formation，PRF）中的谷氨酸能神经元、蓝斑背外侧区（sublaterodorsal nucleus，SLD）中的 GABA 能神经元三部分组成；REM-off 系统由蓝斑（locus coeruleus，LC）的去甲肾上腺素能神经元、中缝背核（dorsal raphe nucleus，DRN）的 5-HT 能神经元以及脑桥被盖外侧部（lateral pontine tegmentum，LPT）和导水管周围灰质（periaqueductal gray，PAG）的 GABA 能神经元组成[6]。REM 睡眠的启动首先是由 LDT/PPT 中的胆碱能神经元刺激 PRF 中的谷氨酸能神经元、SLD 中的 GABA 能神经元以及自身进行正反馈激活，随后活化的胆碱能神经元和 SLD 的 GABA 能神经元可以抑制 LPT/PAG 中的 REM-off 细胞。LC/DRN 的胺能神经元一方面可以自我抑制，另一方面也受到 SLD 的 GABA 能细胞的抑制。因此，这种 REM-on 系统的激活和 REM-off 系统的关闭使 REM 睡眠得以启动和维持。然而，随着 REM 睡眠的进展，胆碱能神经元会激活 LC/DRN 的胺能神经元，使其对 LDT/PPT 的胆碱能神经元抑制增强，同时 SLD 中的 GABA 能神经元对 LPT/PAG 区域的抑制也减弱，从而导致 REM-off 系统逐渐激活，REM 睡眠停止[7]。健康人在 REM 期肌肉一般处于迟缓状态，这是由于 SLD 中的 REM-on 激活后驱动突触后兴奋，促进突触前膜释放谷氨酸，激活延髓腹内侧核（ventromedial medulla，VMM）的 GABA/ 甘氨酸能细胞释放抑制性神经递质到达脊髓前角运动神经元，从而触发肌张力迟缓。然而，在 REM 期有时会出现肌肉偶发性抽搐，这可能与红核末端介导的谷氨酸间断释放相关，但在 RBD 中这种抽搐会异常增多[8]。因此，抽动通路过度激活或肌肉失张力通路组成部分的损害（如胆碱能系统退化、SLD 至 VMM 的通路受损、药理学阻断脊髓前角运动神经元的 GABA/ 甘氨酸受体）均会导致 REM 期出现 RSWA。

2 药物相关性 RBD 的发病机制

2.1 抗抑郁药和 RBD

前期研究已经证实抑郁症与帕金森病（Parkinson's disease，PD）之间存在重合的病理生理学机制，并且抑郁症患者发展为 PD 的概率是健康人的 3.2 倍[9]。KIM 等[10]也在研究中发现 iRBD 患者常伴有抑郁症状，严重程度与抑郁呈正相关，并且 WANG 等[11]报道精神科门诊中近 9% 的重症抑郁症患者合并 RBD。因此，抑郁症和 iRBD 均可作为 PD 发生过程中的前驱表现单独 / 先后出现，但目前尚不清楚抗抑郁药相关的 RBD 是否与突触核蛋白病相关，又或是独立于突触核蛋白病外的另一种 RBD，对此 POSTUMA[12]提出以下假设：

（1）由于抑郁症和 iRBD 均属于 PD 的前驱症状，因此在可能发展为 PD 的抑郁症患者中本身就存在 RBD 的风险因素，即抗抑郁药可能诱发了突触核蛋白病相关的亚临床 RBD，但后期发展为 PD 的概率可能低于 iRBD 患者。

（2）抗抑郁药本身不诱发 RBD，服药后出现的 RBD 仅属于 PD 的前驱症状。由于同时存在抑郁症和 iRBD，因此这类患者后期发展为 PD 的风险可能高于单纯 iRBD 患者。

（3）抗抑郁药单独诱发一种不同于可以发展为突触核蛋白病的不同机制的 iRBD，因此这种患者后期可能不会发展为 PD。

根据作用机制或化学结构，目前发现的可引起 RBD 的抗抑郁药包括以下几类：选择性 5-HT 再摄取抑制剂（Selective serotonin reuptake inhibitor，SSRIs）、5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors，SNRIs）、三环类抗抑郁药（Tricyclic antidepressive agents，TCAs）和单胺氧化酶抑制剂（Monoamine oxidase inhibitors，MAOIs）。

2.1.1 SSRIs 是最常用的抗抑郁药，其作用机制主要是抑制神经末梢突触前膜对 5-HT 的再摄取，从而增加突触间隙中的 5-HT 水平以发挥抗抑郁疗效[13]。然而，早在 1992 年，SCHENCK 及其同事就发现在使用氟西汀 40 mg/d 治疗 1 例 31 岁的强迫症男性时出现了 RBD 症状，停药后症状缓解[14]。后续也不断有病例报道抑郁症患者使用氟西汀及帕罗西汀后出现了 sRBD，汇总这些病例后发现，这些患者通常是 30~50 岁的中年男性，尽管用药期间原发病缓解，但常因睡眠期间喊叫及动作行为导致睡眠质量差或误伤床伴来就诊，停药后 RBD 症状逐渐消失[15-16]。另外，SHEYNER 等[17]报道了 1 例 87 岁的老年男性因创伤后应激障碍接受舍曲林治疗后出现 sRBD，停药后症状消失，后续的一项探讨舍曲林和 RSWA 关联的前瞻性研究中也证实舍曲林确实可以诱导或加重 RSWA，并且 PSG 提示与 iRBD 相比，舍曲林相关的 RSWA 与 REM 潜伏期延长程度有关，且不以男性和老年人为主[18]。

但在 iRBD 患者中，研究发现部分 SSRIs 具有保护作用，可以缓解 RBD 症状。2 名 72 岁的老年女性应用帕罗西汀 10~20 mg/d、氟伏沙明 50 mg/ 晚及沃替西汀 10 mg/d 后，RBD 的发作次数显著减少[19-20]。然而目前尚不清楚这种双重作用的病理机制，根据现有研究推测可能是源于药物作用的靶点不同。当 SSRI 与 LDT/PPT 上 5-HT1A 受体结合后，可以抑制 REM 睡眠，改善 RBD；但当 SSRI 与 DRN 上的 5-HT1A 受体结合后可导致自身神经元放电速率降低，进而去抑制 LDT/PPT 神经元增加 REM 睡眠[20-21]。

2.1.2 SNRIs 是一种双通道阻滞剂，其作用原理主要是抑制突触前膜对突触间隙中 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取[22]。但既往有病例报道 1 名老年女性由于躯体形式障碍服用度洛西汀 60 mg/d 后夜间出现异常行为，在服药后 7 个月和 31 个月时分别进行 PSG 监测，结果显示 REM 潜伏期增加了 34.5 min，REM 睡眠时间减少了 82.5 min，此外，REM 期的下颌紧张性和时相性肌电活动占比分别增加了 32.5% 和 7.6%，然而，这种 RBD 症状在停药后 9 d 时显著缓解，并在 37 d 后完全消失，同时停药后的这两次 PSG 监测发现 REM 睡眠时间增加，下颌紧张性和时相性肌电活动均显著降低[23]。KLUGE 等[24]的研究在对服用度洛西汀的抑郁症患者前后的 PSG 监测中也发现服药后 N3 期睡眠和 REM 潜伏期显著增加，REM 期睡眠时间减少，因此这表明度洛西汀会对睡眠结构会产生特定的影响。文拉法辛也被报道可以引起 RBD，1 名 55 岁的女性服用文拉法辛 150 mg/d 后出现症状，然而由于没有重视该症状，RBD 一直持续 13 年，停药后才逐渐缓解[25]。目前 SNRIs 引起 RBD 的确切机制仍不清楚，但动物研究表明这可能是由于突触间隙中的去甲肾上腺素增加后持续激活 LC 中的 REM-off 细胞，导致 REM 睡眠抑制，进而对下运动神经元的抑制减弱，出现 RSWA；同时，这种持续抑制可能出现类似于 REM 睡眠剥夺的状态，从而导致大脑兴奋性增加，出现攻击行为[26]。

2.1.3 TCAs 曾经是临床治疗抑郁症的最主要药物，其也是一种双通道阻滞剂，主要抑制神经末梢对突触间隙中 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取，增加突触间隙中单胺类神经递质的浓度[27]。除了可以改善情绪，TCAs 也被报道可以治疗发作性睡病患者的猝倒症状[28-29]，然而，有病例报道发作性睡病患者使用氯丙咪嗪后夜间出现异常行为，PSG 提示睡眠期间肌肉张力明显增加，但在氯丙咪嗪逐渐减量后症状缓解[30-31]。目前认为 TCAs 相关的 RBD 可能与其抗胆碱能作用有关，但确切机制还应在未来的研究中继续探讨[32]。

2.1.4 MAOIs 是最早研发的抗抑郁药，其主要机制是阻止单胺氧化酶清除去甲肾上腺素和 5-HT 等神经递质[33]。既往病例报道 4 名青年男性及 3 名中年女性服用苯乙肼 45~60 mg/d 后均出现相关的 RSWA，同时在患有 PD 的老年人中，5~10 mg/d 司来吉兰也被发现可以引起 RBD，这些相关症状均在停药后缓解[34-35]。

综上所述，由于抗抑郁药与 RBD 的出现满足时间上的先后顺序，并且在停药后症状和 RSWA 能够逐渐缓解甚至消失，同时 BISCARINI 在其研究中也证实，尽管服用抗抑郁药的 RBD 患者比 iRBD 患者神经退行性疾病相关的前驱症状更少、发生风险更低，但相关的生物标志物仍存在[36]。然而，值得注意的是，RBD 症状通常依赖于患者或其家属的主观报告。当只存在 RSWA 或症状轻微未对生活造成显著影响时，患者常不会寻求医疗帮助。因此，对于这些患者而言，抗抑郁药可能仅是加剧了 RBD 症状，进而促使患者就医。但在就医过程中，PSG 只能检测到当下异常的肌电活动，并且患者也可能将 RBD 症状的开始时间错误地归因于服药之后，而忽视了之前的轻微表现。因此提示在可能发展为 PD 的抑郁症患者中本身就存在 RBD 的风险因素，即抗抑郁药可能诱发或加重了突触核蛋白病相关的亚临床 RBD。

2.2 非典型抗精神病药物相关的 RBD

抗精神病药物根据药理作用可分为典型和非典型两类，前者主要通过阻断中脑－边缘－皮质多巴胺通路 D2 受体发挥作用，不良反应较多；后者主要通过对去甲肾上腺素、5-HT 2 个系统的协同作用起效[37]。目前有 3 例病例报道提出喹硫平和奥氮平可以引起 RBD[38-40]。相比于抗抑郁药，抗精神病药相关的 RBD 发病更快且不遗留 RSWA，一般在服药后几天内就出现夜间异常行为，且停药后迅速缓解，因此，这种时间特点更能

证明抗精神病药与 RBD 之间的因果关联。

2.3 其他药物相关的 RBD

除了抗抑郁药和抗精神病药，其他药物如 β 受体阻滞剂和胆碱酯酶抑制剂也被报道可诱导或加重 RBD。比索洛尔是一种常用于高血压的 β 受体阻滞剂，尽管既往已经报道比索洛尔可引起噩梦及其他睡眠异常行为，但均未在 PSG 下进行评估[41-42]。因此，IRANZO 等[43]对 2 名主诉夜间出现异常行为的高血压患者进行 PSG 监测后才明确比索洛尔可以诱发 RBD，尽管停药后症状缓解，但 RSWA 仍然存在。继往研究已经表明蓝斑周围的去甲肾上腺素可以刺激髓质抑制性大细胞核，导致脊髓 α 运动神经元超极化引起肌肉迟缓，因此比索洛尔作为一种亲脂性药物可以穿透血脑屏障，阻碍去甲肾上腺素对运动神经元的超极化作用进而诱发 RSWA，此外，早期的尸检报告也证明 RBD 患者的蓝斑区域确实存在严重的单胺能细胞丢失[43-45]。

胆碱酯酶抑制剂是临床治疗阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）的一线用药，但类似于 SSRIs，卡巴拉汀和多奈哌齐也被发现对 RBD 有双重作用。一方面，它们可以诱导 AD 患者出现可逆的急性 RBD，但这种不良反应在将服药时间从睡前改为早起或睡前服用氯硝西泮后得到缓解[46-47]；另一方面，它们又可以用于治疗 iRBD[48-49]，STAER 等[50]在一项前瞻性研究中发现病程早期的 iRBD 患者在 3 年内大脑的胆碱能系统功能经历了显著的渐进性减退，这种乙酰胆碱的减少可能会导致 LDT/PPT 对 SLD 中 GABA 能神经元的刺激减弱，抑制突触前膜释放谷氨酸，从而减少到达脊髓前角运动神经元的抑制性神经递质的数量，导致肌肉张力增加。因此，利用胆碱酯酶抑制剂可以补充缺失的乙酰胆碱，从而改善 RBD 症状。

3 药物相关性 RBD 与 iRBD 的临床区别

尽管药物相关性 RBD 与 iRBD 在临床表现上均以夜间与梦境相关的大喊大叫、拳打脚踢为特征，但两者在其他方面仍存在显著差异。首先，从病因上看，药物相关性 RBD 明确与药物相关，尤其是抗抑郁药、抗精神病药等；而 iRBD 患者往往无明确病因，常作为神经退行性疾病的临床前期出现；在常见患病人群中，药物相关性 RBD 患者年龄为 29~88 岁，多为治疗精神问题（如焦虑抑郁、躯体形式障碍、强迫症）而服药；而 iRBD 常见于 50 岁以上具有神经退行疾病风险的人群，并可能在 15 年内发展为神经退行性疾病；在时间关联上，药物相关性 RBD 的出现时间因药物种类而异，抗抑郁药与 RBD 症状的时间关联较为模糊，而抗精神病药如喹硫平则在服药后第 3 天即出现 RBD；在 PSG 监测中，药物相关性 RBD 在 REM 期不仅出现下颌紧张性和时相性肌电活动增加，抗抑郁药相关的 RBD 还可能伴有 REM 潜伏期延长及 REM 睡眠时间缩短等改变，尽管这些 REM 期睡眠结构的改变可能与抗抑郁药的使用本身相关，而非直接由药物相关性 RBD 引起，但仍然可以根据这种 PSG 特征来区分药物相关性 RBD 和 iRBD 患者；最后，在停药后，对于抗抑郁药相关的 RBD，停药后症状和 PSG 监测的 RSWA 可能在 1 周 ~2 年内逐渐缓解甚至消失，而抗精神病药引起的 RBD 症状在停药后常立即消失，且 PSG 在 REM 期不再监测到 RSWA。

4 药物相关性 RBD 的治疗

根据上述病例报告，所有患者的 RBD 症状在停药后得到了显著缓解。因此针对使用了风险药物的 RBD 患者，或者在一些药物使用后才出现 RBD 的患者，均应该考虑药物所致，根据病情需要风险，给予停药，并观察症状变化。此外，还应告知患者及陪护建立安全的睡眠环境，应移走床边的尖锐物体并增加护栏及软床垫防止患者受伤。在 RBD 较为严重时，还应建议在患者与床伴之间放置枕头或分开睡觉以免误伤床伴[51]。

如果非药物治疗难以实施或患者要求药物治疗，氯硝西泮和褪黑素则可作为首选用药，然而由于目前无大型临床试验支持，当前药物推荐主要基于临床经验及观察性研究[1]。在应用这些药物时，临床医生也要注意其带来的风险。例如，氯硝西泮的主要不良反应包括过度嗜睡、认知障碍等，因此在患有神经退行性疾病及阻塞性睡眠呼吸暂停的患者中应谨慎应用。褪黑素常被用作氯硝西泮不耐受个体的替代药物，既往研究证明睡前 3~15 mg 即可改善 RBD 症状，常见不良反应主要包括头晕、嗜睡等，但通常较为轻微，其他药物如羟丁酸钠、普拉克索、卡巴拉汀等也被报道对 RBD 有效，但作用机制尚不明确[52-54]。此外，尽管当前研究假设药源性 RBD 患者未来可能面临神经退行性疾病发展的风险，然而这一假设的证据仍不充足，尤其是缺乏大规模、前瞻性的长期追踪随访研究来明确这一关联。因此在临床实践中，对于是否应对此类患者实施药物干预以预防神经退行性疾病的发生，仍需依赖未来深入且广泛的研究结果来指导。

综上所述，目前导致药物相关的 RBD 的常见药物主要包括抗抑郁药、非典型抗精神病药及少数其他药物。值得注意的是，尽管药源性 RBD 的患者一般较年轻，且症状在停药后可逐渐缓解，然而由于其相对较低的发病率，临床医生常难以将这一症状与药物相关联。因此，在未来的临床实践中，应提醒医生询问病史时全面细致，重视药物对睡眠的影响，更好地识别和管理 RBD 患者。然而，本研究也存在一定的局限性。首先，鉴于当前药物与 RBD 之间确切的病理生理学机制尚不明确，且研

究结论主要基于一系列病例报告，缺乏高质量临床研究的支持，因此无法确定两者之间的明确关联。此外，患者及其家属的主观报告缺乏一定的可信性，对于服药后出现的RBD症状究是由药物诱发还是加剧了原有症状，亦无法给出确定的结论。因此鉴于以上观点，未来的研究应聚焦于药物相关性RBD的病理生理学基础，以期明确药物与RBD之间的关联，进而指导临床合理用药。

作者贡献：王怡、程金湘负责文章的构思、设计及论文撰写；王怡、赵显超、任佳封、张丽萍、董孟龙、林志烽负责病例报告的收集与整理；宿长军负责论文修订、文章的质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］SOBREIRA-NETO M A，STELZER F G，GITAÍ L L G，et al. REM sleep behavior disorder：update on diagnosis and management［J］. Arq Neuropsiquiatr，2023，81（12）：1179-1194. DOI：10.1055/s-0043-1777111.

［2］POSTUMA R B，IRANZO A，HU M，et al. Risk and predictors of dementia and Parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder：a multicentre study［J］. Brain，2019，142（3）：744-759. DOI：10.1093/brain/awz030.

［3］LU J，XU X F，HUANG Y Q，et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China：a cross-sectional epidemiological study［J］. Lancet Psychiatry，2021，8（11）：981-990. DOI：10.1016/S2215-0366（21）00251-0.

［4］HABA-RUBIO J，FRAUSCHER B，MARQUES-VIDAL P，et al. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population［J］. Sleep，2018，41（2）：zsx197. DOI：10.1093/sleep/zsx197.

［5］MCCARLEY R W，HOBSON J A. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle：a structural and mathematical model［J］. Science，1975，189（4196）：58-60. DOI：10.1126/science.1135627.

［6］HOLST S C，LANDOLT H P. Sleep-wake neurochemistry［J］. Sleep Med Clin，2022，17（2）：151-160. DOI：10.1016/j.jsmc.2022.03.002.

［7］GOTT J A，STÜCKER S，KANSKE P，et al. Acetylcholine and metacognition during sleep［J］. Conscious Cogn，2024，117：103608. DOI：10.1016/j.concog.2023.103608.

［8］FRAIGNE J J，TORONTALI Z A，SNOW M B，et al. REM sleep at its core – circuits，neurotransmitters，and pathophysiology［J］. Front Neurol，2015，6：123. DOI：10.3389/fneur.2015.00123.

［9］SHEN C C，TSAI S J，PERNG C L，et al. Risk of parkinson disease after depression：a nationwide population-based study［J］. Neurology，2013，81（17）：1538-1544. DOI：10.1212/WNL.0b013e3182a956ad.

［10］KIM H J，KIM S J，LEE S A. Severity of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder correlates with depression and alexithymia［J］. Sleep Med，2020，74：25-30. DOI：10.1016/j.sleep.2020.05.039.

［11］WANG J，CHAU S W H，LAM S P，et al. Prevalence and correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with major depressive disorder：a two-phase study［J］. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2022，93（9）：1010-1017. DOI：10.1136/jnnp-2021-327460.

［12］POSTUMA R B，GAGNON J F，TUINEAIG M，et al. Antidepressants and REM sleep behavior disorder：isolated side effect or neurodegenerative signal?［J］. Sleep，2013，36（11）：1579-1585. DOI：10.5665/sleep.3102.

［13］LOCHMANN D，RICHARDSON T. Selective serotonin reuptake inhibitors［J］. Handb Exp Pharmacol，2019，250：135-144. DOI：10.1007/164_2018_172.

［14］SCHENCK C H，MAHOWALD M W，KIM S W，et al. Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder［J］. Sleep，1992，15（3）：226-235. DOI：10.1093/sleep/15.3.226.

［15］APPLEBEE G A，ATTARIAN H P，SCHENCK C H. An angry bed partner［J］. JCSM，2009，5（5）：477-479.

［16］PARISH J M. Violent dreaming and antidepressant drugs：or how paroxetine made me dream that I was fighting saddam hussein［J］. J Clin Sleep Med，2007，3（5）：529-531. DOI：10.5664/jcsm.26919.

［17］SHEYNER I，KHAN S，STEWART J T. A case of selective serotonin reuptake inhibitor-induced rapid eye movement behavior disorder［J］. J Am Geriatr Soc，2010，58（7）：1421-1422. DOI：10.1111/j.1532-5415.2010.02947.x.

［18］ZHANG B，HAO Y L，JIA F J，et al. Sertraline and rapid eye movement sleep without Atonia：an 8-week，open-label study of depressed patients［J］. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry，2013，47：85-92. DOI：10.1016/j.pnpbp.2013.08.010.

［19］DU Y L，JIANG J J，NG C H，et al. Vortioxetine improves rapid eye movement sleep behavior disorder：a case report［J］. Medicine，2020，99（26）：e21003. DOI：10.1097/MD.0000000000021003.

［20］TAKAHASHI T，MITSUYA H，MURATA T，et al. Opposite effects of SSRIs and tandospirone in the treatment of REM sleep behavior disorder［J］. Sleep Med，2008，9（3）：317-319. DOI：10.1016/j.sleep.2007.05.003.

［21］HOPKINS S C，DEDIC N，KOBLAN K S. Effect of TAAR1/5-HT1A agonist SEP-363856 on REM sleep in humans［J］. Transl Psychiatry，2021，11（1）：228. DOI：10.1038/s41398-021-01331-9.

［22］BONILLA-JAIME H，SÁNCHEZ-SALCEDO J A，ESTEVEZ-CABRERA M M，et al. Depression and pain：use of antidepressants［J］. Curr Neuropharmacol，2022，20（2）：384-402. DOI：10.2174/1570159X19666210609161447.

［23］TAN L，ZHOU J Y，YANG L H，et al. Duloxetine-induced rapid eye movement sleep behavior disorder：a case report［J］. BMC Psychiatry，2017，17（1）：372. DOI：10.1186/s12888-017-1535-4.

［24］KLUGE M，SCHÜSSLER P，STEIGER A. Duloxetine increases stage 3 sleep and suppresses rapid eye movement（REM）sleep in

patients with major depression [J] . Eur Neuropsychopharmacol, 2007, 17 (8) : 527–531. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.01.006.

[25] RYAN WILLIAMS R, SANDIGO G. Venlafaxine-induced REM sleep behavioral disorder presenting as two fractures [J] . Trauma Case Rep, 2017, 11: 18–19. DOI: 10.1016/j.tcr.2017.10.017.

[26] LEE K, BARON K, SOCA R, et al. The prevalence and characteristics of REM sleep without Atonia (RSWA) in patients taking antidepressants [J] . J Clin Sleep Med, 2016, 12 (3) : 351–355. DOI: 10.5664/jcsm.5582.

[27] WATANABE K. Antidepressants[J]. Brain and Nerve, 2023, 75(5): 573–578. DOI: 10.11477/mf.1416202381.

[28] HISHIKAWA Y, IDA H, NAKAI K, et al. Treatment of narcolepsy with imipramine (tofranil) and desmethylimipramine (pertofran) [J] . J Neurol Sci, 1966, 3 (5) : 453–461. DOI: 10.1016/0022-510x (66) 90001-3.

[29] ROTH B, FABER J, NEVSÍMALOVÁ S, et al. The influence of imipramine, dexphenmetrazine and amphetaminsulphate upon the clinical and polygraphic picture of narcolepsy-cataplexy [J] . Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr, 1971, 108 (2) : 251–260.

[30] ATTARIAN H P, SCHENCK C H, MAHOWALD M W. Presumed REM sleep behavior disorder arising from cataplexy and wakeful dreaming [J] . Sleep Med, 2000, 1 (2) : 131–133. DOI: 10.1016/s1389-9457 (99) 00013-1.

[31] GUILLEMINAULT C, RAYNAL D, TAKAHASHI S, et al. Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride [J] . Acta Neurol Scand, 1976, 54 (1) : 71–87. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1976.tb07621.x.

[32] ARNULF I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology [J] . Mov Disord, 2012, 27 (6) : 677–689. DOI: 10.1002/mds.24957.

[33] NAOI M, MARUYAMA W, SHAMOTO-NAGAI M. Neuroprotective function of rasagiline and selegiline, inhibitors of type B monoamine oxidase, and role of monoamine oxidases in synucleinopathies [J] . Int J Mol Sci, 2022, 23 (19) : 11059. DOI: 10.3390/ijms231911059.

[34] AKINDELE M O, EVANS J I, OSWALD I. Mono-amine oxidase inhibitors, sleep and mood [J] . Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1970, 29(1): 47–56. DOI: 10.1016/0013-4694(70) 90078-7.

[35] LOUDEN M B, MOREHEAD M A, SCHMIDT H S. Activation by selegiline (Eldepryle) of REM sleep behavior disorder in Parkinsonism [J] . W V Med J, 1995, 91 (3) : 101.

[36] BISCARINI F, PIZZA F, VANDI S, et al. Biomarkers of neurodegeneration in isolated and antidepressant-related rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Eur J Neurol, 2024, 31(6): e16260. DOI: 10.1111/ene.16260.

[37] GRINCHII D, DREMENCOV E. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders [J] . Int J Mol Sci, 2020, 21 (24) : 9532. DOI: 10.3390/ijms21249532.

[38] TAN L, ZHOU J Y, LIANG B, et al. A case of quetiapine-induced rapid eye movement sleep behavior disorder [J] . Biol Psychiatry, 2016, 79 (5) : e11–e12. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.08.002.

[39] ZHAO H X, LI S, WANG Y M. A case report of atypical sleep in an ischemic stroke patient with psychiatric symptoms caused by olanzapine [J] . Front Neurol, 2023, 14: 1266204. DOI: 10.3389/fneur.2023.1266204.

[40] CHOW R T S, WHITING D, FAVRIL L, et al. An umbrella review of adverse effects associated with antipsychotic medications: the need for complementary study designs [J] . Neurosci Biobehav Rev, 2023, 155: 105454. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105454.

[41] KURIYAMA S. Bisoprolol-induced nightmares [J] . J Hum Hypertens, 1994, 8 (9) : 730.

[42] WESTERLUND A. Central nervous system side-effects with hydrophilic and lipophilic beta-blockers [J] . Eur J Clin Pharmacol, 1985, 28 Suppl: 73–76. DOI: 10.1007/BF00543714.

[43] IRANZO A, SANTAMARIA J. Bisoprolol-induced rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Am J Med, 1999, 107(4): 390–392. DOI: 10.1016/s0002-9343 (99) 00245-4.

[44] SIGAROUDI A, KINZIG M, WAHL O, et al. Quantification of bisoprolol and metoprolol in simultaneous human serum and cerebrospinal fluid samples[J]. Pharmacology, 2018, 101(1/2): 29–34. DOI: 10.1159/000480091.

[45] UCHIYAMA M, ISSE K, TANAKA K, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder [J] . Neurology, 1995, 45 (4) : 709–712. DOI: 10.1212/wnl.45.4.709.

[46] ROSS J S, SHUA-HAIM J R. Aricept-induced nightmares in Alzheimer's disease: 2 case reports [J] . J Am Geriatr Soc, 1998, 46 (1) : 119–120. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb01033.x.

[47] YEH S B, YEH P Y, SCHENCK C H. Rivastigmine-induced REM sleep behavior disorder (RBD) in a 88-year-old man with Alzheimer's disease [J] . J Clin Sleep Med, 2010, 6 (2) : 192–195.

[48] RINGMAN J M, SIMMONS J H. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases [J] . Neurology, 2000, 55 (6) : 870–871. DOI: 10.1212/wnl.55.6.870.

[49] DI GIACOPO R, FASANO A, QUARANTA D, et al. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease [J] . Mov Disord, 2012, 27 (4) : 559–561. DOI: 10.1002/mds.24909.

[50] STAER K, IRANZO A, TERKELSEN M H, et al. Progression of brain cholinergic dysfunction in patients with isolated rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Eur J Neurol, 2024, 31(1): e16101. DOI: 10.1111/ene.16101.

[51] HOWELL M, AVIDAN A Y, FOLDVARY-SCHAEFER N, et al. Management of REM sleep behavior disorder: an American academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment [J] . J Clin Sleep Med, 2023, 19 (4) : 769–810. DOI: 10.5664/jcsm.10426.

[52] MOGHADAM K K, PIZZA F, PRIMAVERA A, et al. Sodium oxybate for idiopathic REM sleep behavior disorder: a report on two patients [J] . Sleep Med, 2017, 32: 16–21. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.04.014.

[53] SASAI T, INOUE Y, MATSUURA M. Effectiveness of pramipexole, a dopamine agonist, on rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 226(3): 177-181. DOI: 10.1620/tjem.226.177.
[54] CHICA-URZOLA H L. Trazodone in REM sleep behavior disorder[J]. Rev Colomb Psiquiatr, 2015, 44(4): 251-255. DOI: 10.1016/j.rcp.2015.04.004.

（收稿日期：2024-07-10；修回日期：2024-09-20）
（本文编辑：贾萌萌）